

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940
—

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

René-Marie COURSAULT

Né le 15 Août 1913, à LIGUEIL (Indre et Loire)

**QUELQUES MOTS
SUR L'INFECTION TUBERCULEUSE
ET SON VIRUS**

Président : M. NOBECOURT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940
—

THÈSE

N° ————
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

René-Marie COURSAULT

Né le 15 Août 1913, à LIGUEIL (Indre et Loire)

**QUELQUES MOTS
SUR L'INFECTION TUBERCULEUSE
ET SON VIRUS**

Président : M. NOBECOURT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1940

Doyen TIFFENEAU.

I. — Professeurs

Anatomie.	MM. ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL- LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMATRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.	N... HAZARD.
Professeurs sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE	DEGREZ (H.)..
BARIETY	DESOLLE
BERNARD Et..	DIGONNET
BESANÇON (J.)	DOGNON
BONNET	FEVRE
BOULANGER ...	FUNK- BRENTANO..
BOULIN	GALLIARD ...
BROUET	GARCIN
BULLIARD	Mlle GAUTHIER- VILLARS..
CACHERA	GAYET
CORDIER	DE GENNES ...
COSTE	GIROUD
COUVELAIRE (R.)	HAGUENAU
DELARUE	
DELAY	
Pathologie chirurgicale.	Physique.
Pathologie médicale.	Médecine légale.
Pathologie médicale.	Obstétrique.
Hydrologie.	Physique.
Bactériologie.	Pathologie chirurgicale.
Chimie.	
Pathologie médicale.	Pathologie chirurgicale.
Pathologie médicale.	Parasitologie.
Histologie.	Pathologie médicale.
Pathologie médicale.	
Anatomie.	Anatomie pathologique.
Pathologie médicale.	Physiologie.
Urologie.	Pathologie médicale.
Anatomie pathologique.	Histologie.
Pathologie médicale.	Pathologie médicale.

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOUL .. Obstétrique.
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale
LEMAIRE Pathologie expérimentale
LENEGRE Pathologie médicale.
LEVY (M^{re} J.).. Pharmacologie.
MARCHAL Pathologie médicale.
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET Pathologie médicale.

MM.
MOUQUIN Pathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgicale.
PETIT
DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SENEQUE Pathologie chirurgicale.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU Obstétrique.
TURPIN Pathologie médicale
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-
BERT Physiologie.
GUENIOT Obstétrique.

MM.
HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
LE LORIER Obstétrique.
NEVEU-
EMAIRE. Parasitologie.
VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
BRULE
CATHALA
HABROL
CHEVALLIER
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
HUGUENIN
LAROCHE (G.)
LIAN
MOREAU
MEDELIEVRE.
SEZARY
 Clinique médicale.

MM.
BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELIER
DE GAUDART-
D'ALLAINES.
LEVEUF
MOULONGUET.
MOURE
QUELU
 Clinique chirurgicale
ECALLE
METZGER
PORTES
VIGNES
 Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE DOCTEUR A. COURSAULT

A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

Professeur de Clinique des Maladies des Enfants
Médecin de l'Hôpital des « Enfants Malades »
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Il nous a fait l'honneur de bien vouloir
accepter la présidence de notre thèse.*

*Qu'il veuille croire à l'assurance de nos
sentiments de gratitude.*

A MES MAITRES DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE A ROCHEFORT-SUR-MER
(1933-1934)

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE TOURS

EN PARTICULIER A MM. LES DOCTEURS

DENOYELLE, DESBUQUOIS
HUC, HUSSENSTEIN

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

AVANT - PROPOS

Rabelais raconte quelque part l'arrivée de Pantagruel au royaume de la Perfection intérieure.

« Ores venons de France, convoiteux de faire révérence à la dame Quinte Essence, et visiter ce très célèbre royaume d'Entéléchie...

Le capitaine nous dit: ... Cette notre reine de toutes maladies guérit sans y toucher, seulement leur sonnant une chanson selon la compétence du mal. Puis nous montra les orgues, desquelles sonnait faisait ses admirables guérisons. Icelles étaient de façon bien étrange, car les tuyaux étaient de casse en canon, le sommier de gajac, les marchettes de rhubarbe, le sup-pied de turbith, le clavier de scammonie... Les malades furent soudain et parfaitement guéris. Nous tombâmes à terre extatiques et ravis. » Pantagruel, réveillé de son extase parce que la Dame le toucha d'un bouquet de roses blanches, pourrait-il nous expliquer les énigmes de la médecine?

L'infection tuberculeuse en est une. Certes, Pasteur nous avait légué une conception de l'infection pleine de promesses. Ce fut un brillant essor pour la tuberculose qui fut rattachée au bacille de Koch. Mais les conceptions pastoriennes, en se refroidissant, se figèrent comme un cristal.

« De cette orientation est née une dogmatique spé-

ciale et une école expérimentale bien particulière : tout convergeait vers la recherche, dans chaque état pathologique, d'un microbe spécial et spécifique; vers le diagnostic d'un état pathologique basé sur un écart spécifique, qualitatif des caractères biologiques des liquides de l'organisme infecté (floculabilité, précipitabilité, lyse, agglutination, etc...); vers la thérapeutique spécifique de chacun de ces états au moyen de divers sérums élaborés par l'organisme ayant subi une atteinte mitigée du même mal (sérothérapie) ou des suspensions de microbes en question (vaccinothérapie). » W. Kopaczewski dans la *Revue Scientifique* du 15 février 1937.

Du point de vue qui nous intéresse, il faut reconnaître que cette méthode bactériologique n'a pas été sanctionnée par un succès complet.

Cette étude qui a pour but l'infection tuberculeuse montrera :

— que le problème n'a pas été résolu par la clef microbienne;

— que la clinique est toujours souveraine, éclairée par les sciences qui gravitent autour de la biologie.

Nous étudierons en particulier :

Qui est l'agent responsable de l'infection.

Quand se produit la contamination.

Comment l'infection tuberculeuse se manifeste.

Pourquoi l'infection reste silencieuse et pourquoi elle se réveille quand les causes secondes de la tuberculose interviennent.

CHAPITRE PREMIER

LE BACILLE DE KOCH

MORPHOLOGIE, ACIDO-RESISTANCE

VARIETES LISSE ET RUGUEUSE

Au cours des siècles écoulés, la théorie miasmatique a pu servir à expliquer l'origine de la maladie consomptive.

Cette notion d'émanation morbifique provenant de substances animales ou végétales en décomposition était encore vague et confuse. La genèse des maladies est encore dans les ténèbres à l'époque de Laënnec et de Bretonneau. On commence à peine à en percevoir le mystère. Les uns admettent une transmission héréditaire, les autres supposent un contact infectant. Si la phtisie était contagieuse, dit Peter, nous serions tous morts ou mourants.

Ces idées ont toujours cours quand Villemin, vers 1865, à Strasbourg, entreprend une série de recherches expérimentales sur les causes et la nature de la tuberculose, et montre que cette maladie est inoculable.

Il affirme l'existence d'un virus.

L'inoculation du tubercule n'agit pas par la na-

ture visible et palpable qui entre dans ce produit pathologique, mais en vertu d'un agent plus subtil qui s'y trouve contenu et qui échappe à nos sens. Aux idées de spontanéité morbide, de diathèse, du rôle capital du terrain qui régnaient à l'époque, il substitue la notion de virulence et de spécificité de la tuberculose.

En 1882, un bactériologiste de Hambourg, Robert Koch, découvre un bâtonnet long et grêle, difficilement colorable, mais gardant ensuite sa coloration, même après traitement par les acides et l'alcool. Ce bacille, retrouvé à maintes reprises dans les produits tuberculeux, Koch le considère comme l'agent de la maladie. Survenant à la suite des travaux de l'école pastorienne, son opinion prévaut facilement dans les sphères médicales. Le bacille de Koch acquiert droit de cité dans le domaine de la phtisiologie. On retrouve l'élément pathogène chez les bovidés, chez les oiseaux, et même chez les poissons. D'où quatre types de bacilles, qui sont peut-être une seule et même espèce, dont certaines souches se sont adaptées à un organisme et ont acquis des caractères différentiels.

Important, à coup sûr, est le bacille bovin, qui se différencie du bacille type humain par l'infection sévère qu'il provoque chez le lapin. Importance à cause du contagé par le lait. Une vache atteinte par la tuberculose, à plus forte raison si elle présente une mammite spécifique, peut contaminer le lait, aliment essentiel du nourrisson. Disons en passant que

le bacille bovin peut infecter l'homme, mais que cette infection est accessoire depuis la pratique de la stérélisation du lait (moins de 2 % de souches de bacille bovin isolées en France). C'est d'ailleurs à partir d'un bacille bovin que Calmette a préparé le vaccin dit B.C.G. fabriqué par l'Institut Pasteur. La vaccination des enfants par le B.C.G. a été mise au point par Weill-Hallé. C'est une infection minime, provoquée, contrôlée par la cuti-réaction, sous surveillance médicale.

Mais revenons au bacille type humain. Ce dernier paraît, de prime abord, avoir des caractéristiques bien précises :

- bâtonnet long de quelques millièmes de millimètre, immobile ;
- colorable par les colorants à base d'aniline ;
- acido et alcool-résistant ;
- cultivant sur pomme de terre glycinée sous forme de membrane épaisse, plissée, généralement humide.

Or c'est bientôt qu'on s'aperçoit du polymorphisme du bacille. La forme en bâtonnet est la forme habituelle de détection du bacille. Mais, dans les cultures âgées, il se présente sous une forme filamenteuse, comme celle d'amas mycéliens. Chose plus remarquable, on trouve le bacille lui-même constitué par des granules séparés par des espaces clairs : les granulations de Much. Ces mêmes corpuscules chromophiles sont retrouvés dans le voile que forme le bacille sur bouillon glyciné.

Bâtonnet, filaments, granules : tout cela, c'est la même chose, nous dit-on. Ces particularités morphologiques font penser que le bacille de Koch est un champignon, peut-être de la famille des actinomycètes ; mais on n'ose affirmer que les formes granulaires sont l'équivalent de spores.

Quant aux propriétés tinctoriales, particulièrement l'acido et l'alcool-résistance, dont on fait la pierre de touche du diagnostic bactériologique, elles ne sont pas l'apanage exclusif du B. K. et de plus elles sont contingentes.

En dehors du bacille de la lèpre, qui ressemble comme un frère au B. K., il existe d'autres bacilles acido-résistants répandus dans la nature. Bezançon et Philibert signalent la pullulation fréquente de bacilles acido-résistants dans les liquides pleurétiques ou le sang, prélevés par ponction. Il est vrai que ces bacilles sont dits acido-résistants accidentels. Mais cette belle distinction s'effondre quand on sait que l'acido-résistance du B. K. est un caractère contingent lié à la constitution chimique. En effet, Vaudremer a obtenu, en ensemençant un bacille normal sur gélose, des bacilles acido et alcool-résistants autres que le B. K. Je n'en mentionnerai qu'un : le bacille de la fléole. Ce bacille, injecté dans les veines d'un animal, peut donner des tubercules : amas de microbes et réaction scléreuse autour ; en même temps, il sensibilise l'animal aux para-tuberculines et à la tuberculine elle-même. Signalons que, pour certains auteurs, ces bacilles para-tuberculeux représente-

raient la forme saprophytique du B. K. Ils ne s'en distinguent, en effet, que par quelques caractères superficiels, surtout la facilité et la rapidité de leur culture sur les milieux habituels, et par leur inaptitude à être réinoculés en série.

Enfin, des cultures sur milieux artificiels ont montré que le B. K. n'est pas identique à lui-même. Nègre et Bretey ont mis en lumière deux variétés de bacilles, différenciées par l'aspect des cultures et le pouvoir pathogène.

Une variété se développant à 38° sur pomme de terre glycinée et sur les milieux à l'œuf sous forme d'un enduit blanchâtre, lisse et crémeux : c'est la variété lisse. Lorsque cette variété vient d'être isolée du milieu de culture, elle est pathogène pour le lapin; par contre, elle est peu virulente pour le cobaye, chez lequel une inoculation sous-cutanée de 5 à 10 milligrammes produit seulement des lésions ganglionnaires et des phénomènes congestifs transitoires. Cette variété lisse perdrait, au cours des réensemencements, son pouvoir pathogène et son passage dans l'organisme déterminerait une résistance manifeste à une sévère infection d'épreuve ultérieure. D'après Nègre, elle serait isolée exclusivement à partir du sang, des urines et des liquides d'épanchement.

La variété rugueuse, par contre, serait virulente pour le cobaye et aurait, avec une teneur en lipides moins marquée, un pouvoir prémunisant moindre. On le voit par cet exemple, la question de souche est loin d'être négligeable.

A la suite de cet exposé, on conçoit que les détracteurs de la théorie classique se fâchent lorsqu'ils voient poser l'équation :

Bacille immobile acido et alcool-résistant = Bacille de Koch = agent pathogène spécifique de la tuberculose.

CHAPITRE II

LE VIRUS TUBERCULEUX LES PRODUITS TOXIQUES D'ORIGINE BACILLAIRE

On en était là quand Fontès, en 1913, constata que le virus tuberculeux possédait des éléments assez petits pour traverser les bougies Chamberland L2 et L3 sous faible pression.

Ces éléments filtrables constituent ce que dans le langage moderne on appelle l'ultra-virus. Au début, Fontès fut malmené : ses expériences n'étaient pas rigoureuses, ses filtres étaient percés ! On n'en parla plus jusqu'en 1922. C'est alors que ces notions initiales furent confirmées par Vaudremer, puis par Calmette et Valtis. Voici comment Valtis met en évidence ce qu'il appelle la « forme filtrable du bacille tuberculeux ». Il fait deux filtrations successives sur deux bougies neuves différentes. Les éléments qui traversent les bougies Chamberland, inoculés au cobaye, ne provoquent jamais de lésions nodulaires et caséuses classiques. Dans les ganglions légèrement hypertrophiés de cobayes inoculés avec des filtrats tuberculeux, on trouve des bacilles acido-résistants

(relevant des éléments filtrables du B. K., dit l'auteur). Ce ne sont pas des bacilles tuberculeux de virulence normale; car non seulement ils ne donnent pas la tuberculose aux animaux inoculés, mais même les ganglions bacillifères, réinoculés à des animaux neufs, ne provoquent jamais la tuberculose classique (au moins au premier passage). Il ne s'agit pas non plus de bacilles morts, car leur disposition en amas serrés donne l'impression de colonies développées *in vivo*.

Donc, la forme filtrable semble dépourvue de méchanceté, nous voulons dire de virulence. C'est pourquoi Valtis chercha le moyen d'augmenter leur malignité par la méthode d'injections répétées d'extrait acétonique de bacille de Koch.

Après un petit nombre d'injections, on observe d'abord des ganglions avec bacilles nombreux dont l'ensemencement sur milieux appropriés et l'inoculation à des animaux neufs sont négatifs.

A la suite d'un grand nombre d'injections, on note l'augmentation de volume des ganglions avec parfois ramollissement central purulent, sans caséification; l'ensemencement donne des colonies lisses et crémeuses. Enfin, on arrive à obtenir des lésions caséuses et, après ensemencement, des cultures rugueuses et sèches du type « mammifère » ordinaire. L'auteur note qu'on assiste à l'évolution d'un virus non cultivable et avirulent, pour passer par un stade à caractères aviaires et, enfin, pour aboutir à une forme bacillaire cultivant comme un bacille du type mammifère et virulent pour le cobaye.

Un produit toxique d'origine bacillaire soluble dans l'acétone aurait donc la propriété d'augmenter la vitalité et le pouvoir pathogène d'un bacille, au début inoffensif. Comment expliquer cette augmentation de virulence provoquée d'une façon médiate ? Cette flagellation des cellules lymphoïdes par un produit toxique plus ou moins spécifique finit-elle par amoindrir leur résistance vis-à-vis du bacille ? Ou bien s'agit-il d'un poison spécifique stimulant le bacille lui-même ? On ne sait.

Par ailleurs, la toxicité des cadavres bacillaires a été démontrée. Straus et Gamaléia ont constaté que des bacilles tués par la chaleur et inoculés dans les veines du lapin provoquent la formation de tubercules caséeux dans le poumon. Ainsi les bacilles morts, donc dépourvus de la faculté de se multiplier, pourraient déterminer dans l'organisme quelques-uns des effets du bacille vivant : phénomènes toxiques et surtout lésions pulmonaires consistant en nodules avec cellules géantes, mais n'aboutissant jamais à la caséification (travaux initiaux de Mafucci).

Les bacilles privés de leurs substances grasses seraient moins toxiques. Le pouvoir pathogène du B. K. est-il assimilable à son pouvoir toxique ? Est-il lié particulièrement à l'élaboration, dans des conditions données, d'un poison gras ? Auclair a obtenu avec deux anesthésiques, solvants des graisses, deux poisons différents, qu'il appelle éthéro-bacilline et chloroformo-bacilline. Tous deux, affirme-t-il, ont une action surtout locale : le premier produit des lésions

caséeuses (pneumonie caséeuse par inoculation trachéale); le second, des lésions fibreuses (sclérose pulmonaire). Ces constatations m'ont toujours paru séduisantes; mais, ce coup de baguette de fée semble trop facile pour expliquer d'une part la dégénérescence caséeuse et, d'autre part, la prolifération conjonctive.

Boquet et Nègre ont confirmé l'action nocive des graisses et des cires bacillaires solubles dans l'acétone, lesquelles provoquent l'extension des lésions, précipitent leur évolution et se montrent toxiques chez l'animal.

On a analysé toutes les composantes toxiques de la fraction lipidique du B. K.

Nous mentionnerons, d'après la thèse de Louis Signoret, les conclusions des chimistes, de Goris en particulier. Ce dernier a mis en évidence :

— un éther complexe dénommé hyalinol, qui contiendrait les acides crotonique et isocrotonique et une essence à odeur de mimosa ;

— un mélange cireux dont la saponification donne un mélange d'acide palmitique, d'acide stéarique et de deux alcools (dont le mykol);

— une cire mieux caractérisée qui semble être du laurate de mykol;

— une substance non déterminée fondant à 300°;

— des glycérides et divers acides gras communs.

Que dire de cet éther à odeur de mimosa et de cette cire au nom si gracieux ? Hélas, rien de plus; c'est pourquoi nous abandonnons ces poisons adhé-

rents aux corps bacillaires pour étudier les poisons diffusibles.

Ces poisons diffusibles contiennent toute la gamme des tuberculines, série de préparations qui représentent des extraits de culture de B. K. La tuberculine ancienne de Koch est préparée à partir de cultures de bacilles de 5 à 6 semaines sur bouillon glyciné. Cette culture est stérilisée par la chaleur, concentrée et filtrée grossièrement.

Elle se présente sous l'aspect bien connu d'un liquide sirupeux, brunâtre; c'est un extrait glyciné de bacilles mélangé à des produits microbiens diffusés dans le bouillon. (D'après le *Précis de bactériologie* de Dopter et Sacquépée.) L'étude chimique de la tuberculine de Koch montre qu'elle est surtout composée de protides. Ruppel a même isolé une nucléine caractéristique. Cette dernière scindée par Coghill en deux groupes nucléiniques : l'un contenant un pentose, l'autre contenant de la thyramine.

Cette tuberculine, toute arbitraire que soit sa préparation, a suscité de nombreux travaux dignes d'intérêt. Au point de vue expérimental, on note les faits suivants : si une dose n de tuberculine est nécessaire pour provoquer des désordres graves chez un co-

baye sain, une dose $\frac{1}{n}$ suffira à provoquer des désordres au moins aussi graves chez un autre cobaye préalablement infecté par le bacille tuberculeux. De plus, chez ce cobaye tuberculeux vont se manifester trois sortes de réactions :

- locale (tache rouge au point d'inoculation);
- focales (congestion au niveau des foyers tuberculeux);
- générales (troubles variés de l'état général, tels que : élévation de la température, accélération du cœur, troubles digestifs, abattement et prostration).

Ces deux protocoles d'expérience sont à la base de la cuti-réaction à la tuberculine... Tous ces poisons extraits artificiellement indiquent que le B. K. est muni d'une charge toxique. Mais cette dernière est loin de pouvoir être définie comme celle du bacille diphtérique par exemple. Ici pas de toxique soluble dans l'eau, pas de floculation possible, pas de sérum protecteur. Le B. K. possède un pouvoir toxique certain, mais mal défini. On ne peut parler d'une toxine tuberculeuse, mais de toxines bacillaires. Agissent-elles sur l'organisme après avoir été solubilisées; en dehors des glandes du tube digestif, existe-t-il des diastases ayant ce pouvoir de libération ? Certes, nous savons, à la suite des travaux de Binet, que le parenchyme pulmonaire est capable de lipodiérèse. Avouons que toute la malignité du B. K. ne semble pas être enclose dans un rapport toxique.

CHAPITRE III

ETUDE CRITIQUE DE L'AGENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE

Mais ne pourrait-on, dans un schéma, relier entre elles quelques-unes des particularités du virus tuberculeur ? C'est ce que certains auteurs ont pensé quand ils ont parlé de cycle évolutif. On sait combien cette notion est commune en parasitologie. Pourquoi n'en serait-il pas de même de ce champignon étrange qu'est le B. K. ? Cette synthèse paraît encore bien osée; néanmoins, cette idée de retour au point de départ, en un mot cette révolution du virus, est pleine de promesses. Vaudremer a suivi le virus depuis la forme bacillaire acido-résistante jusqu'à la forme granulaire non acido-résistante. Par ailleurs, en partant d'un filtrat de culture de B. K., il est arrivé, en passant par une forme granulaire, aux formes bacillaires mycéliennes.

On pourrait inscrire ceci dans le schéma suivant :

FORME	ACIDO-RÉSISTANCE	VIRULENCE
Bacille type mycélien (B. K. ordinaire)	+	+++
Forme granulaire	—	++
Inconnue (ultra-virus)		+
Forme granulaire	—	++
Bacille type mycélien (B. K. ordinaire)	+	+++

Avec le mycobactérium (B. K.), nous sommes dans le règne végétal et chez les moins différenciés des végétaux : les champignons. Nous sommes encore dans le domaine de la biologie puisqu'il y a des unités définies, des cellules douées d'assimilation, de croissance et de reproduction. Cependant, étant admise l'adaptation de bactéries à l'organisme animal, leur dynamisme vital ne peut expliquer seul la maladie en cause. Tout au plus, leur multiplication pourrait-elle justifier les septicémies à allure rapide à substratum granulique.

Au surplus, la virulence (propriété que possède un germe de se multiplier *in vivo*) est fonction en réalité du nombre d'agresseurs en jeu et de leurs moyens d'attaque : facteur numérique et facteur toxique. L'action toxique du B. K. on peut grossièrement l'assimiler à celle de la tuberculine. Or, la tuberculine n'est pas précisément élective, ni étroitement spécifique, puisqu'elle est capable de donner des réactions au cours d'infections différentes (actinomyose, lèpre, pneumonie, etc.), et que, d'autre part, des substances banales (malléine, protéines mi-

crobiennes, peptones, etc.) donnent, au cours de la bacillose, les réactions mêmes de la tuberculine.

La malléine est un extrait de culture du bacille de la morve, analogue comme préparation et comme action à la tuberculine. Mêmes réactions à grand fracas avec une dose minime chez le cheval atteint du farcin ou de la morve. D'ailleurs, Villemin avait rapproché l'infection bacillaire de celle de la morve-farcin. Il est intéressant de noter que le bacille de la morve est lui aussi immobile, possède lui aussi des corpuscules chromophiles, il donne également des glaires visqueuses sur pomme de terre glycinée. L'injection sous-cutanée, chez le cobaye, détermine une maladie à type ganglio-viscéral, avec abcès au point d'inoculation, qui est très analogue à la Koch-bacillose expérimentale. Mais si le B. K. a des analogies avec certaines bactéries (et certains, notamment Ferran, ont pensé qu'on pouvait, par des milieux appropriés, transformer le B. K. en colibacille), l'étude des groupes microbiens ne permet pas de le mieux connaître. En effet, celui auquel il ressemble le plus par les affinités tinctoriales, le bacille de Hansen, possède un neurotropisme marqué, lequel apparemment semble faire défaut au B. K. Il faut donc chercher ailleurs. Est-ce vers le chimisme qu'on se retournera ? Dominici et Ostrowki estiment que le B. K. n'est pas l'axe nécessaire de la métaplasie épithélioïde, mais qu'il représente seulement une source de poisons. La nécrotuberculine ayant des propriétés :
— nécrosantes (eschare au point d'inoculation);

- caséifiantes (dépôts fibrino-caséeux);
- hyperplasiques (exagération des processus lymphocytaires dans les follicules lymphatiques);
- cachectisantes (intoxication lente par consommation);
- anaphylactisantes (mort rapide des cobayes tuberculeux infectés).

Mais qui pourrait ramener le problème tuberculeux à un chapitre de toxicologie ? La tuberculose n'est pas seulement la conséquence d'une destruction locale des tissus par des diastases ou l'effet d'une simple intoxication générale. Ses phénomènes les plus voyants semblent être d'ordre secondaire. Puisque, d'une part, les phénomènes toxiques seraient dus aux produits de désintégration des bacilles mis en liberté dans la circulation. Puisque, d'autre part, d'une manière générale, on ne constate aucun parallélisme entre la virulence des souches et leur toxicité.

Nécrose spontanée d'un tissu friable ? Il faut tout de même plus qu'une chiquenaude pour produire une caverne, même si l'imbibition sanguine de l'éponge pulmonaire est insuffisante.

Serait-il permis, alors, de concevoir ces unités biologiques que sont les microbes, comme également des unités physiques. D'après Fontès, les cultures microbiennes peuvent contenir des éléments représentatifs de toutes les phases de l'évolution bactérienne, à partir de la bactérie morphologiquement caractéristique, forme visible, jusqu'à la forme de désintégration.

tion allant à une micelle colloïdale. L'ultra-virus, vraisemblablement sous la forme de granules infra-microscopiques, serait-il le représentant de produits de désintégration ? Ces granules seraient-ils comparables aux granules de *Vibrio cholérique*, observés au cours du phénomène de Pfeiffer ?

Le B. K. est-il réductible en granules insécables, et l'organisme se défend-il en le réduisant en poudre ? Toujours est-il que ces nouvelles « monades », si petites soient-elles, sont pourvues d'une masse et d'une charge électrique, en tant qu'elles ont une représentation physique. Une question d'énergie pourrait donc intervenir, une question d'accord ou de désaccord entre les cellules somatiques et leurs ennemis : les virus.

Nous ne saurions réduire la question infectieuse à une question de colloïdes et de chocs dus aux perturbations colloïdales. Mais c'est vers cette voie qu'il faudra s'orienter. Aussi bien abordons-nous ici la question de terrain qui va être l'objet du prochain chapitre.

Avant de terminer l'étude du virus tuberculeux, nous mentionnerons les opinions de deux savants sur la question.

Le Professeur Middendorp a affirmé à plusieurs reprises dans des revues médicales françaises que le bacille de Koch n'est pas l'agent pathogène de la tuberculose.

Pour notre auteur, le bacille de Koch est une bactérie innocente, se développant dans les cavernes

tuberculeuses du poumon dès qu'elles ont communiqué avec une bronche. Le virus tuberculeux est lié à la substance nécrosante de la cellule tuberculeuse en voie de dégénérescence et au protoplasma des cellules fraîches des tubercules gris.

La bactérie découverte par Koch en 1882 ne serait donc qu'un parasite vulgaire. Ce serait l'analogue des mycoses secondaires qu'on observe sur la langue de certains nourrissons athrepsiques, ou de certains vieillards cancéreux. Il suffirait d'une bronche de drainage pour qu'une caverne soit le lieu de pullulement d'une infection secondaire. Bien que certains tuberculeux pulmonaires avérés ne fassent pas la preuve bactériologique, nous ne saurions affirmer le bien-fondé de cette théorie.

Le Professeur Tissot se présente comme un contempteur de la théorie classique et se plaint qu'on ait fait une conspiration du silence autour de ses travaux. Nous laisserons de côté sa théorie. Disons simplement que la nature et l'origine du B. K. sont ainsi considérés: le B. K. est le résultat de l'évolution anormale de mitochondries des cellules altérées du tissu pulmonaire. Le B. K. est une mitochondrie qui a conservé sa forme normale, mais qui a acquis des propriétés anormales.

Il allègue, à l'appui de sa théorie, des épreuves photographiques qui « montrent » que le B. K. (ou soi-disant tel) dérive des petites cellules rondes. Certes, les preuves sensibles ont une valeur, mais pas telles que certains leur attribuent. De l'observation

de microphotographies chacun tirera ce qui lui fait plaisir. On sait la place que tiennent les « artéfacts » dus aux incidences de coupes ou aux artifices de coloration, en histologie. Il ne s'agit pas ici d'une inexactitude de faits, mais bien d'interprétation.

CHAPITRE IV

QU'EST-CE QU'UNE INFECTION ?

Nous avons étudié le B. K. en tant qu'entité. On l'a soumis à la question. Il a répondu ici avec réticence, là avec excès. Il est impossible actuellement de se faire une juste idée de l'agent microbien de l'infection tuberculeuse. La bactériologie n'a pas libéré la clinique. Aussi faut-il revenir aux disciplines classiques et se demander d'abord : qu'est-ce qu'une infection ?

Généralement, on y voit l'action d'imprégner, de gâter, de corrompre.

Pour le médecin, l'infection c'est la fée mystérieuse et son cortège fébrile. Or, l'infection déborde la fièvre et la fièvre déborde l'hyperthermie, à tel point qu'il y a des infections sans fièvre et des fièvres sans élévation de température. La tuberculose elle-même peut évoluer sans troubler le système thermo-régulateur.

Cependant les infections au début se manifestent souvent sous un seul masque: le syndrome fébrile. Cette excitation nerveuse, qui accélère le courant sanguin et les combustions, est la manifestation de

l'infection en général. Le thermomètre sert ainsi à faire le point quotidiennement. Bien qu'il ne soit qu'un des éléments de la fièvre, c'est un élément qui se modifie dans le temps, et l'allure de la courbe thermique présente un grand intérêt.

Il s'agit de trouver des caractères différentiels à telle ou telle infection. Du point de vue thermique, la tuberculose ne répond pas à un type bien défini. Ici, pas de liaison du cercle fébrile avec un cycle évolutif du germe causal. La fièvre est caractérisée par son allure capricieuse, par son irrégularité. Fièvre qui est vraisemblablement d'origine protéinique. Dans l'infection tuberculeuse elle-même, tout se résoudrait à un choc protéinique affectant les origines ou les terminaisons nerveuses, à un « conflit d'albumines ». Les centres du mésocéphale, et en particulier le « tubercule cendré », en réglant le métabolisme de l'eau, feraient fonction de thermostat. C'est donc le système nerveux qui répond à une excitation venue de l'extérieur et qui déclenche les mécanismes moteurs d'élimination. Aussi son rôle dans la tuberculose n'est pas aussi passif qu'on le croirait. Qu'est-ce que le surmenage, sinon l'usure nerveuse ? Or, le surmenage est incriminé, au même titre que le refroidissement, dans les causes secondes de l'infection bacillaire.

Nous avons appris dernièrement qu'il existait une « maladie des accumulateurs ». Les maladies des plaques entraînent une usure prématurée de l'accumulateur qui se traduit par une diminution de la capa-

cité. Nous n'irons pas cependant jusqu'à comparer la substance grise baignée par les liquides interstitiels aux éléments d'une batterie électrique.

L'étude des liquides de l'organisme, lesquels sont à l'état colloïdal se révèle aussi d'un puissant intérêt. Nous ne parlerons pourtant pas des colloïdes hydrophiles, de leurs micelles de constitution, ni des charges électriques de leurs ions. Rappelons seulement que les bactéries sont de l'ordre de grandeur des micelles colloïdales. D'après certains biologistes, les bactéries, étant électrisées, floculeraient par diminution de leur charge électrique, si on les mettait dans un sérum immun.

Peut-on assurer que l'organisme se débarrasse des toxines par la floculation? Nous ne saurions l'assurer. Pourtant des phénomènes physico-chimiques certains existent, qui sont à la base des phénomènes de sensibilité et d'intolérance. Ces phénomènes peuvent d'ailleurs prendre une allure cataclysmique à la seconde injection et sont alors analogues à l'anaphylaxie de Richet et Portier. Qu'on injecte à nouveau du sérum antidiphtérique à un malade dont le traitement a été arrêté quelques jours et voici des œdèmes, des éruptions, des hématuries. Qui sait si ces phénomènes d'apparition brusque ne peuvent se rapprocher de phénomènes fluxionnaires d'origine infectieuse. Serait-ce des floculats, sidérant les terminaisons sympathiques, qui provoqueraient des vaso-dilatations et des turgescences? S'agirait-il, comme le dit Lumière, d'une véritable immunité de refus? Cepen-

dant, de petits chocs, de petites secousses semblent utiles à la guérison.

Toujours est-il que l'invasion d'un bacille en général et celle du bacille de Koch en particulier, semble imprimer une marque définitive à l'organisme. Il semble, tout au moins pour les maladies éruptives, qu'un assaut microbien, une fois repoussé victorieusement, laisse l'organisme à l'abri d'agressions ultérieures. Voici pourquoi intervient la notion de terrain vierge, la question de première atteinte ou de primo-infection.

CHAPITRE V

L'INFECTION TUBERCULEUSE A-T-ELLE LIEU

« IN UTERO »

Mais avant d'aborder cette question de la contamination de l'homme au début de sa vie aérienne, il faut savoir si elle a pu se produire durant neuf mois de la vie larvaire. Quelle est l'importance de cette contamination intra-utérine ? Tout contagé ultérieur serait-il forclos ?

Auguste Lumière, de Lyon, dans le numéro de juin 1939 de *l'Avenir Médical*, pose une fois encore la question : contagion ou hérédité ? L'auteur nie la contagion conjugale. Nous ne chicanerons pas sur les 10 % de double atteinte qui relèveraient du calcul des probabilités. Il nie également la contagion dans les sanatoria et les hôpitaux de tuberculeux, et d'une façon générale les cas de contagion authentique chez l'adulte. Nous refusant à critiquer les exemples cités à l'appui de sa théorie, nous lui renverrons simplement la balle.

OBSERVATION N° 1. (Hôpital de Saint-Germain-en-Laye).

Mlle X..., 33 ans, entre en mai 1938 comme fille de salle dans un sanatorium de la région de Paris. Bien portante à l'entrée, deux mois et demi après, elle observe un fléchissement de son état général : asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes abondantes. Par contre, pas de signes fonctionnels : ni toux, ni expectoration. Le 19 juillet 1938, hospitalisation. La température irrégulière, désarticulée, monte jusqu'à 40°; vomissements; poids, 45 K. 100. Présence de B.K. dans les selles. La radiographie montre une lobite moyenne droite à limite supérieure floue, à limite inférieure scissurale. Le 26 juillet, un pneumothorax thérapeutique est tenté à droite. Le « pneumo donne de l'appétit », mais fait apparaître toux et expectoration. Les règles disparaissent le 19 septembre.

Le 17 janvier 1939, la malade est apyrétique, elle pèse 51 k. 850; le pneumo est entretenu à une pression de détente. Peu de toux, expectoration peu abondante et non bacillifère. La malade a bon appétit, pas de troubles digestifs; ses règles sont réapparues la veille. Un cliché montre un collapsus pulmonaire électif quoique rattaché à la plèvre pariétale par deux brides, l'une apicale, l'autre latérale.

Dira-t-on encore que la primo-infection n'existe pas ? Pourquoi alors admettre avec Lumière deux maladies différentes :

L'une due au bacille de Koch, affectant le type ganglio-viscéral, et progressant sans rémission jusqu'à l'issue fatale;

L'autre due au virus tuberculeux, rigoureusement héréditaire, polymorphe et évoluant par poussées

avec des rémissions plus ou moins longues. La première contagieuse, ne sévissant guère que chez les nourrissons, et les sauvages. Des faits irrécusables sont là, en effet, qui empêchent de nier, d'une façon absolue, la contagion. Aussi est-il commode de créer une Koch-bacillose qui, comme une exception à la règle, explique et les expériences de Villemin et des accidents qui ont la valeur d'expériences cruciales (histoire de la sage-femme de Neuenburg qui insufflait la mort aux nouveau-nés — catastrophe de Lübeck à la suite de l'injection d'une souche vaccinale virulente).

Les médecins français contemporains divisent l'hérédité de graine en hérédité vraie conceptionnelle et contagion transplacentaire. L'hérédité conceptionnelle est théoriquement possible; pratiquement, si un B. K. a pu s'embusquer dans un ovule, il semble que cet ovule soit frappé de stérilité.

La contagion transplacentaire existe. Le placenta, surtout dans la seconde moitié de la grossesse, laisse passer le virus tuberculeux. Et, si le molimen cataménial stoppe chez quelques bacillaires, les autres sont aptes à être fécondées et peuvent mener, tant bien que mal, une grossesse jusqu'au terme.

Cependant le rôle de la transmission materno-fœtale est moins important qu'on ne pourrait croire.

D'abord parce que les décharges bacillaires se produisent surtout au cours de l'essaimage d'une poussée évolutive.

Ensuite parce que, s'il existe des lésions histolo-

giques du placenta, presque toujours le fœtus qui l'a précédé est mort-né, ou bien le nouveau-né ne survit pas au delà de trois mois. Dans ce cas, la bacillose affecte généralement le type ganglio-hépatique.

Certains, à la suite de Baumgarten, ont prétendu que le passage de petites doses de B. K. était possible et fréquent : on a alors la tuberculose congénitale latente. L'enfant, à la naissance, est à la période de tuberculose occulte. Au bout de plusieurs mois, il entre dans une phase de tuberculose latente où se constituent de petits foyers anatomiques. Au bout de plusieurs années, sous l'influence de causes occasionnelles, la tuberculose se manifeste cliniquement. Cette théorie est discutable; voici les faits :

Dans un certain nombre de cas, on a constaté, en effet, la présence du bacille acido-résistant, sans lésions visibles. Par contre, on n'a pas de preuve directe de l'existence des formes filtrables du B. K., puisque le suc ganglionnaire est sans virulence pour le cobaye. Seul un critérium morphologique vient donc à l'appui de cette théorie. Quant à l'intoxication que la mère procure à son enfant (et la toxine en question n'est pas superposable à la tuberculine) son action est éphémère, puisque l'enfant est débarrassé de ces substances toxiques à partir du 4^e mois. La mort prématurée de certains nourrissons débiles relève d'ailleurs bien plus de la cachexie maternelle que de la bacillose spécifique à laquelle la mère a succombé.

Si, en tout état de cause, on admet que toute mère

porteuse d'un foyer bacillaire contamine plus ou moins son enfant (le bacille ayant été trouvé dans le sang du cordon, quoique d'une façon inconstante), on peut faire néanmoins des réserves sur la fréquence de la contagion transplacentaire. Parce que devant l'invasion bacillaire, tout se passe comme s'il y avait trois solutions du problème :

— ou bien l'enfant fait une infection sévère et il meurt in utéro ou quelques mois après sa naissance;

— ou bien l'enfant fait une maladie à retardement (hypothèse de Baumgarten);

— ou bien l'enfant ne fait rien du tout (on a vu des adultes bien portants, dont la mère est morte de bacillose dans ses suites de couches).

D'ailleurs, il y a également passage des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant, comme l'a signalé Marcel Lelong dans sa thèse de 1925.

Sanarelli va plus loin encore, qui affirme que l'enfant d'un tuberculeux, loin d'être un prédisposé, est un immunisé. Pour l'auteur romain, l'ultra-virus, habituellement peu virulent, donnerait au descendant de tuberculeux une résistance temporaire, lui permettant de lutter contre de petites contaminations ultérieures, ces dernières entretenant elles-mêmes cette résistance. L'organisme s'aguerrit par de courtes luttes.

CHAPITRE VI

LES CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION TUBERCULEUSE (PHENOMENE DE KOCH, ALLERGIE)

Ainsi, on admet actuellement que le passage trans-placentaire du B. K. est exceptionnel, que les éléments filtrables du virus tuberculeux passent plus souvent, mais sont à peu près sans malignité. On en conclut que c'est la contagion qui joue le rôle principal dans la transmission de la maladie.

Cette transmission se fait-elle par un contact médiat ou immédiat ? Que les bacilles pénètrent dans les canaux bronchiques avec les poussières ou qu'ils soient véhiculés par les gouttelettes de Flügge : peu importe. Peu importe également la voie d'abord, qu'elle soit respiratoire ou digestive. De toute façon, les ganglions lymphatiques, trachéo-bronchiques ou mésentériques, sont touchés; le système lymphatique est envahi tout entier, malgré les barrages que forment les relais ganglionnaires. L'intumescence des ganglions (parfois l'irritation de la plèvre, « véritable sac lymphatique ») traduit la riposte de ce système à l'infection. Il est même possible que le transit bacillaire s'effectue par le système cave supérieur.

Il y a alors un véritable conflit entre le virus et l'organisme. Supposons une importante dose de bacilles, de souche virulente, introduite dans l'organisme; que pourrait-il se produire ?

— Ou bien le bacille se dissémine et est éliminé sans danger par les émonctoires.

— Ou bien le bacille se localise sur un organe et y provoque une forte réaction.

— Ou bien le bacille crée une infection qui se propage comme une onde de choc.

Voilà la résistance envisagée d'une façon toute mécanique.

Mais, direz-vous, la résistance n'est pas un corselet rigide. C'est avec un ruban élastique qu'elle doit être mesurée. Une petite dose de bacilles lentement instillée dans l'organisme finit par faire virer la cuti-réaction. Mais, comme dans le cas du virage de la phénolphtaléine, la saturation dépend d'un rapport entre la solution acide et la solution basique. Le pH de la deuxième solution importe autant que celui de la première. De même l'organisme plus ou moins réactif vis-à-vis du microbe plus ou moins agressif. Tel réagit à l'excitation du rose pâle, tel à l'excitation du rouge écarlate. Il y a plus : le contagé, en effet, suppose des conditions de réceptivité, notamment celles relatives à l'âge et à l'influence atmosphérique. Les cellules sont-elles plus vulnérables au moment où leur potentiel mitotique est le plus élevé ? En supposant même que la réceptivité soit à son acmé, il est nécessaire que la dose de virus soit suffisante, que

par la répétition l'organisme subisse une certaine saturation.

Nous venons d'évoquer le test humoral de Von Pirquet: la cuti-réaction à la tuberculine. C'est qu'on en a fait le premier témoin de l'infection tuberculeuse. La réaction tuberculinique, a-t-on dit, traduit, chez l'individu allergique, une plus grande sensibilité à la toxine tuberculeuse; hypersensibilité qui accompagne une plus grande résistance vis-à-vis du bacille lui-même. Elle n'est pas rigoureusement spécifique; mais on peut admettre que deux cuti-réactions négatives, compte tenu des facteurs d'anergie, permettent d'exclure, chez un individu, la tuberculose. Cette tuberculose de première inoculation est donc concomitante du virage de la cuti-réaction. Cette réaction phénomène de sensibilisation, est un « témoin d'infection », ainsi que Jacquerod de Leysin le fait judicieusement observer. Si la goutte de tuberculine a fait apparaître, sur la peau irritée mécaniquement, une papule de coloration rose, « l'organisme est dans un état humoral bien spécial fait à la fois d'une immunité relative et d'une sensibilisation particulière ». Tout ceci a été admis par analogie avec le « phénomène de Koch ». Ce phénomène est la pierre de touche de la conception classique; aussi nous paraît-il nécessaire de le rappeler brièvement, en suivant le développement du Professeur Sergent.

Koch a montré que si on réinocule un cobaye, déjà tuberculisé depuis quatre à six semaines et chez lequel la tuberculose est encore en évolution, on obtient :

— Une lésion locale nécrotique, ulcéreuse, d'apparition et de cicatrisation rapide, sans adénité correspondante et non pas comme chez le cobaye neuf;

— Un chancre d'inoculation, succédant au bout de douze à quinze jours à un nodule induré, persistant le plus souvent jusqu'à la mort de l'animal et s'accompagnant d'une adénité se développant lentement.

Les expériences de Roemer élargissent l'interprétation qu'on peut donner du phénomène de Koch.

— Si on réinocule avec une faible dose un cobaye ou un mouton, cette nouvelle inoculation reste sans résultat (pourvu que la tuberculose de première inoculation ne soit pas éteinte).

Donc pas de réaction à une dose minime mais nocive pour un cobaye neuf.

— Si on réinocule ces mêmes animaux avec une forte dose (ou si on fait des inoculations minimales, mais nombreuses et rapprochées), la réaction de ces animaux sera plus vive que celle d'animaux neufs.

Cette réaction « différente » qui fait suite à la deuxième inoculation a reçu le qualificatif « d'allergique ».

Ainsi le premier contact de bacille avec l'organisme modifie l'état humoral, tant et si bien que le deuxième contact manifeste un état d'indifférence si le deuxième contact est faible) ou un état d'exaltation (si le deuxième contact est fort, ou bien faible et répété).

C'est ce qu'on pourrait appeler la mémoire organique. L'allergie, c'est un état nouveau auquel cor-

respond une réaction différente. C'est sur l'allergie que Calmette a basé sa conception de la « prémunition » : état de tolérance réciproque de l'organisme et du microbe, et de résistance aux surinfections (ce qui expliquerait la rareté de la tuberculose conjugale). Les interprétations sont délicates en ce domaine; d'autant qu'on a peut-être trop tendance à sous-estimer la fréquence des réinfections exogènes. Lange conclut à la possibilité de réinfections, surtout si la primo-infection date de plusieurs années, et estime qu'elles peuvent être suivies d'une évolution phtisique, si en même temps la résistance naturelle des individus vient à fléchir suffisamment.

CHAPITRE VII

LA PRIMO - INFECTION TUBERCULEUSE

ROLE DE LA CONTAGION FAMILIALE

Ces constatations liminaires étant faites, rien ne s'oppose donc plus à ce que nous entrons plus avant dans l'étude de l'infection bacillaire.

OBSERVATION N° 2. (Hôpital de Saint-Germain-en-Laye). — Mme X..., 26 ans, est hospitalisée en janvier 1939. Le début apparent de l'affection remonte au début de l'automne précédent. Il a été marqué par de la toux ramenant une légère expectoration, une névralgie thoracique droite, une perte de poids de 1 kilog. et un état subfébrile.

Les signes physiques sont les suivants : submatité de la base droite, râles dans la région sus-scapulaire droite. La radiographie montre une caverne fraîche, dans la région intercleido-hilaire droite. Expectoration bacillifère, mais malade apyrétique avec un bon état général (poids, 55 k. 700).

Trois enfants âgés respectivement de 3 ans, 2 ans et demi, un an (allaitement du dernier né le 10 janvier 1938 durant cinq mois). Accouchements normaux : malade bien réglée depuis. A signaler un cœur à type radiologique infantile : cœur globuleux avec arc de l'oreillette

droite bombe et abaissement du point G. Ajoutez à cela un peu d'érethisme cardiaque.

Devant l'échec d'une tentative de pneumothorax, la malade quitte l'hôpital pour une cure de grand air et de repos.

Quelques jours après le 1^{er} janvier 1939, on nous amène sa fille cadette, âgée de deux ans et demi. Petite fille à l'aspect floride, pâle, aux pommettes roses, aux larges pupilles. Elle a été isolée depuis peu. Sa température est élevée, irrégulière, oscillante, avec un pouls parallèle : un peu de polypnée, une toux modérée. Pas de troubles digestifs. Les signes physiques sont à peu près nuls. La radio montre une ombre, d'aspect homogène, occupant la moitié supérieure du poumon droit. Un P.N.O. est pratiqué : décollement léger, complet ; puis la petite malade fait une histoire d'otite suppurée double à prédominance droite. Poids, 14 kil. 650 ; absence de B.K. dans les selles.

Puis on assiste à un nettoyage radiologique ; en même temps, les signes généraux s'amendent. Le caractère change. La petite malade, qui était craintive, parle à haute voix ; ses traits se détendent : elle sourit, renverse la tête en arrière, s'intéresse au jeu. Elle mange avec appétit. Cette accalmie se prolonge quelques semaines.

Mais, bientôt, l'état général se modifie. La radio montre une ombre para-hilaire gauche et un semis nodulaire à droite. L'enfant est prostrée, muette, repliée sur elle-même ; ses yeux sont brillants, ses pommettes rouges ; son regard est triste, ses traits sont figés. Sa toux est plus fréquente, et, peu à peu, elle va verser dans une forme méningée avec torpeur, secousses convulsives et respiration irrégulière à type Cheyne-Stokes. Une ponction lombaire retire un liquide limpide, hypertendu, avec une réaction lymphocytaire marquée et la présence de nombreux bacilles.

Sa sœur aînée, pendant ce temps, a fait une coqueluche et un coryza diphtérique. Elle a une cuti + et un bon état général apparent.

Son petit frère qui a aussi une cuti +, a fait un syndrome toxi-infectieux (teint pâle et plombé, vomissements, fièvre élevée), ainsi qu'une otite. Sa radio-pulmonaire montre une réaction hilare avec quelques expansions broncho-vasculaires suspectes. Il paraît avoir surmonté sa maladie.

La période primaire de la tuberculose se subdivise en trois : période de contagé, période d'incubation, « primo-infection ».

Le contagé a été étudié.

La période d'incubation, dite antéallergique, s'étend depuis le contagé tuberculeux jusqu'au moment où apparaît l'allergie cutanée. Cette période a une durée variable : quelques semaines. Faut-il s'en étonner puisque les bacilles pénètrent en vagues désordonnées. Cette période est muette? Pourtant, à la suite de l'imprégnation tuberculeuse, les réactions humérales se produisent. La séro-agglutination de Courmont précéderait la cuti-réaction et même la suppléerait en cas de défaillance.

Le bacille, répandu dans l'organisme par voie canaliculaire, va se fixer dans un organe, presque toujours dans le poumon, où il va réaliser un chancre d'inoculation avec adénopathie médiastinale.

Mais le chancre d'inoculation est loin de revêtir toujours la même forme : image solitaire, arrondie, floconneuse, en plein parenchyme. D'autres fois il est

figuré par une nappe homogène, localisée à tout un lobe ; ou bien par une scissurite ; ou bien par une pleurésie de la base.

Ceci est une image radiologique ; brochant sur le tout, quelques petits signes de fléchissement général tels que : fatigue, déséquilibre thermique, « mauvaise mine », légère accélération du pouls, amaigrissement.

D'après Stéfani, ce foyer est en général exsudatif, souvent sous-pleural.

Puis cet accident primitif, lorsqu'il siège à la base droite, est relié au hile par une chaîne de ganglions et cet ensemble forme le complexe primaire, d'où liaison étroite entre les ganglions et les lymphatiques d'une part et le parenchyme pulmonaire d'autre part.

Enfin, il y aurait un tiers des accidents primitifs situés ailleurs que dans le poumon (ganglions mésentériques, amygdales, ect...).

Cette primo-infection peut d'ailleurs passer inaperçue. Oh ! certes, telle mère pourra voir que son enfant est pâle, alangui, sans appétit. La mauvaise saison passée, quelques mois dans la campagne verdoyante et fleurie : la « fièvre lente » aura disparu. L'état de santé continuera, satisfaisant. Mais qu'un jour arrivent l'épuisement domestique (chagrins, insomnies de la femme) ou le surmenage professionnel (soucis, fatigues de l'homme) et crac, l'infection qui couvait sous la cendre est réactivée. La fièvre s'allume, les joues se creusent, le moindre effort devient épuisant.

C'est du moins la théorie de Behring, qui dit que

pour la plupart des cas « la tuberculose de l'adulte est le dernier verset d'une romance chantée par la mère ou la nourrice au pied du berceau ». Si l'enfant suce un mamelon vierge de toute souillure, et si aucun porteur de germe ne l'approche, l'infection sera reportée à plus tard. Soit à l'âge où il se traîne à terre, tripotant tout et suçant ses doigts. Soit à l'âge scolaire. Soit à l'âge adulte.

Lucien Denoyelle, dans une thèse remarquée, a mis en relief l'importance de la contagion familiale. L'enquête approfondie, qu'il a menée, lui a permis d'établir la fréquence du contagium dans la seconde enfance. Il a fait ressortir que cette tuberculose de primo-infection est « indépendante, dans l'ensemble, de la répétition et de la durée du contact infectant ».

Mais on observe dans ces dernières années (peut-être à cause des mesures prophylactiques) un virage de plus en plus tardif de la cuti-réaction.

Ecole de Puériculture (filles de 15 ans) : 74 % en 1926, 60 % en 1936.

Ce qui correspond à des primo-infections tardives. Ce qui explique la réduction du nombre des localisations osseuses ou méningées.

CHAPITRE VIII

LA PRIMO - INFECTION TUBERCULEUSE CHEZ L'ENFANT

Etienne Bernard a distingué l'état de tuberculose-infection (qui fait suite à une tuberculose de primo-inoculation, occulte ou non) et l'état de tuberculose-maladie. Notre tuberculisé est bien portant et il peut le rester (étant relativement à l'abri des surinfections s'il évite les causes secondes de la maladie (fatigue, froid). Des statistiques de Moine, il ressort que 82 % des Français qui naissent font actuellement une tuberculose-infection, et 22 % une tuberculose-maladie. Par tuberculose-maladie il faut entendre des atteintes cliniques patentes et importantes (bactériologiquement tuberculeuses et au-dessus d'un certain seuil de bénignité). On peut critiquer la valeur de la réaction de Pirquet comme test de tuberculose-infection. Pourtant, le dépistage d'une nouvelle infestation tuberculeuse (virage d'une cuti qui, négative antérieurement, devient positive) justifie des mesures de surveillance et de repos ». Nous ne saurions trop souscrire à ce repos prophylactique. Cette pause doit être immédiate (imposée par le médecin traitant),

complète (repos physique et moral avec alimentation soignée, grand air et sommeil prolongé) et contrôlée par des examens médicaux périodiques.

Ainsi donc, chez le tout jeune enfant, l'infection se fait plus volontiers par le contact d'un individu bacillifère. Le risque est d'autant plus grand que le contact est plus intime et plus prolongé, que les expectorations de l'adulte contagieux sont richement bacillifères. Et l'on observe, au titre de l'infection tuberculeuse primitive, toute une gamme, depuis les formes régressives curables jusqu'aux formes les plus graves. Ce qui caractérise la tuberculose de primo-infection, comme le dit G. Fischer dans *le Concours Médical* du 13 février 1935, c'est la « diffusion des altérations pulmonaires initiales et la dissémination des lésions ».

Voici un exemple de granulie froide :

OBSERVATION N° 3. — Il s'agit d'un nourrisson hypotrophique, aux téguments pâles. Il présente de la dyspnée: polypnée modérée, mais tirage inspiratoire. Les troubles digestifs sont atténués, mais le poids est insuffisant. La cuti-réaction est positive. La première image radiologique montre dans le champ pulmonaire droit un chancre d'inoculation avec nuage au sommet. Sur le deuxième cliché, le nuage supérieur a disparu, mais la condensation hilaire se précise. Sur le troisième, on observe une image d'infiltration nodulaire diffuse qui est la signature de la maladie.

On connaît aussi la forme dénommée pleurétique, en raison de la grande tendance à l'exsudation pleu-

rale qui existe au stade initial de la tuberculose, en particulier quand le sujet est plus âgé. Dans la seconde enfance, l'engorgement chronique des lymphatiques superficiels est souvent rencontré (quelle est la part des infections banales à point de départ rhinopharyngé dans cet état ?).

Nobécourt, dans *la Presse Médicale* du 15 avril 1936, a signalé la recrudescence de l'évolution tuberculeuse, surtout chez les filles pendant cette période de l'existence où se produit la poussée de croissance prépubérale et l'évolution de la puberté. Il a trouvé, chez les enfants de 10 à 15 ans, au moins 65 % de cuti-réactions positives. La cuti est positive soit chez des sujets atteints de tuberculose en évolution, soit chez des sujets porteurs de foyers tuberculeux qui paraissent dépourvus de toute activité au triple point de vue clinique, radiologique et bactériologique. Il y aurait 49 % de tuberculoses inactives. Dans certains cas, il a constaté sur la radiographie du thorax des ganglions calcifiés et des tractus broncho-vasculaires épaissis rayonnant autour du hile. Souvent il n'y a rien d'anormal.

OBSERVATION N° 4. — Voici une fillette de 12 ans (taille 1 m. 65; poids, 39 kil.), intelligente, mais effacée, indifférente, atone. Le visage est pâle, quoique les lèvres soient colorées. La voix est à la période de mue, mal timbrée. Sur son thorax étroit, des seins infantiles, au mamelon à peine saillant. A peine pubescente: un mince duvet sur le bord externe des grandes lèvres.

L'histoire radiographique montre une scissurite, au niveau de la surface de frottement des lobes supérieur et

moyen, qui s'efface cependant peu à peu. Empâtement des arborisations broncho-vasculaires.

En somme: poumon peut-être pas normal, mais « sain ».

Poussée de croissance avant la puberté? D'accord. Mais, vraisemblablement aussi, infection tuberculeuse discrète et curable qui a traversé comme un vent de no- roit cet essor printanier.

Il est maintenant établi que l'infection tuberculeuse est « une », mais que son « expression » est variable avec chaque individu. Variable selon l'âge du sujet, selon son état antérieur, selon son tempérament, selon le mode de contamination, selon ses tendances héréditaires. Expression qui sera un complexe primaire de la base droite ou une pleurésie séro-fibrineuse, ou un érythème noueux, ou une typho-bacillose.

Chaque sujet fera son infection tuberculeuse, qui aura un début insidieux, parfois marqué par un symptôme d'alarme (réaction algique due à la dyspnée dans une pleurésie diaphragmatique, par exemple); parfois assez subit pour tromper la vigilance d'examens radioscopiques systématiques (constatations de Aujaleu, du Val-de-Grâce). Infection qui réalisera presque toujours au niveau du poumon une lymphangite avec réactions conjonctivo-vasculaires; infection qui aura une allure clinique souvent « atypique » (Jacquelin), où la constitution du sujet jouera un rôle important.

CHAPITRE IX

LE FLECHISSEMENT DE L'ORGANISME DU A L'INTOXICATION ETHYLIQUE ET A L'ETAT GRAVIDIQUE

Mais pourquoi, direz-vous, certains succombent-ils à l'infection que d'autres surmontent victorieusement ?

Certes, la virulence n'est pas la même à l'entrée et à la sortie de l'organisme. Et, vis-à-vis du microbe, l'organisme a un certain coefficient d'utilisation, inhibant sa fonction reproductrice et neutralisant les toxines, dissociant la fraction antigénique de la fraction toxique.

Certains sont éveillés par un départ en catastrophe. Nous assistons à un tableau de granulie, de méningite ou de phtisie galopante. D'autres échappent provisoirement au naufrage. « Aussi bien la même terre ne donne-t-elle pas toutes les productions : telle convient à la vigne, telle à l'olivier ; celle-ci porte en abondance de vertes moissons ». C'est au terrain organique que se réfère cette allégorie ; aussi c'est-il de lui dont nous allons parler.

La tradition hyppocratique avait décrit quatre

types fondamentaux : le sanguin, le bilieux, le nerveux, le lymphatique. Les médecins homéopathes ont remis à la mode les anciens types empruntés à l'astrologie. L'homéopathie nous présente aussi, dans la catégorie des tempéraments secondaires, le type tuberculinique : sujet développé en hauteur, maigre, grand, poitrine étroite; excitabilité neuro-sympathique, hyposurrénalien, hyperthyroïdien, consomptif. Quel galimatias ! Pourtant, la médecine moderne n'a pas réussi à effacer la vieille notion de « diathèse arthritique ». Le fils d'un diabétique et d'une migraineuse ne fera pas la maladie qui lui plaît. Mais ne verrons-nous, dans la tuberculose, qu'une maladie de fonction ? Déséquilibre du système nerveux végétatif; fonctionnement exagéré de l'hypophyse et de la thyroïde; insuffisance surrénale. Nous savons que le vago-sympathique est le grand éclusier du milieu intérieur, étant à la base d'un certain nombre de troubles fonctionnels.

Nous connaissons l'influence des glandes endocrines de l'étage supérieur sur la croissance et le métabolisme des matériaux nutritifs.

Nous n'ignorons pas l'influence de la surrénale dans les phénomènes de perméabilité capillaire, le « rôle de protection contre la tuberculose » joué par la cortico-surrénale.

Mais tout cela ne suffit pas pour bâtir un tuberculeux en puissance. Et nous nous refusons à voir dans la thermo-dynamique le dernier cri de la phtisiologie.

Telle orientation neuro-végétative, telle tonalité de la gamme endocrine ne constituent pas une hypothèse vis-à-vis de l'infection, mais lui donnent une expression et un sens évolutif.

En définitive, c'est peut-être à Joannon qu'il faudrait donner raison, lorsqu'il cite l'apologue des singes et de l'éléphant de Kipling. Peut-être y a-t-il dans l'infection tuberculeuse une hérédité de terrain, une maladie de la misère économique et physiologique, et un virus.

Mais la « méchanceté » du virus et la « rancune » de l'organisme ne suffisent pas à expliquer l'infection. Le surmenage, avec ses semelles de plomb, accroît dangereusement la vitesse de chute. Pour remonter à la surface, il faut mettre en service les purges et c'est un long travail.

Comme en toute chose, on peut pécher par excès et par défaut.

Par excès : de travail, de plaisir, de sport.

Par défaut : de soleil, d'air, de sommeil.

Ajoutez à ceci la sous-alimentation, le froid humide.

Ajoutez à cela des grossesses intempestives chez la femme, et des excès alcooliques chez l'homme.

Tout y est, ou à peu près.

Nous ne désirons attirer l'attention que sur ces deux derniers facteurs de débilitation. A vrai dire, ils agissent comme accélérateurs.

C'est un lieu commun que de répéter que l'alcool fait le lit de la tuberculose.

Certains ont prétendu, en s'appuyant sur des statis-

tiques, que les départements les plus touchés par l'alcool ne sont pas les plus touchés par la tuberculose.

Mais comment expliquer, par ailleurs, les constatations cliniques si fréquentes chez les phtisiques du sexe masculin, à savoir : du tremblement de la langue et des extrémités, une algie cystique provoquée, et des aveux qui, quoique réticents, en disent long.

Chez la femme qui a présenté des antécédents bacillaires, les étapes de la vie génitale doivent être l'objet d'une vigilance extrême. La grossesse, avec son complément, l'allaitement, peut faire éclore la maladie tuberculeuse. Les menstruations, entre 12 et 17 ans, peuvent extérioriser une infection sans cela restée latente.

Deux exemples vont illustrer cette vérité première.

OBSERVATION N° 5 (Hôpital de Saint-Germain-en-Laye).

— Mme X..., 31 ans, a trois enfants :

— une fille de 9 ans (hémorragie de la délivrance; allaitement 15 mois);

— une fille de 5 ans et demi (l'allaitement est interrompu au bout de dix jours à cause d'une congestion pulmonaire ». Poids, 37 kil. Toux +; expectoration +. Un an d'alitement au cours duquel est tenté un P.N.O. gauche, le 7 octobre 1933. Plusieurs séjours en sanatoria, dont le dernier à Hauteville a été marqué par une augmentation de poids de 10 kil.).

— un garçon de 2 ans, né le 27 janvier 1937 (pas d'allaitement).

En janvier 1939, la malade, suivie en dispensaire, est hospitalisée pour hémoptysie. Pas de poussée fébrile con-

comitante, pas de conjoncture menstruelle. Bon état général (poids, 51 kil.; bon appétit, pas de troubles digestifs, pas de fonte musculaire). Régulée normalement. Rien à signaler à la radiographie. Cette hémoptysie (avec congestion de la face) dure une semaine, s'atténue et disparaît sans causer de dommage. Elle a suivi une réinsufflation de la plèvre gauche; elle semble due à un excès de collapsus chez une femme qui présente un système vago-sympathique un peu instable. Le poumon, véritable « shunt » de la circulation, a été mal réglé par le Forlanini.

OBSERVATION N° 6 (Hôpital de Saint-Germain-en-Laye).
Mme X..., 21 ans.

Parents: père mort d'urémie; mère V.B.P.

Frères et sœurs: 2 frères, 34 et 30 ans et une sœur aînée V.B.P.

Mais deux sœurs plus jeunes qu'elle ont fait: l'une, âgée de 19 ans, une pleurésie en 1937; l'autre a fait, à 16 ans, une B.P. d'origine bacillaire qui l'a emportée au bout de 3 mois.

Notre malade a fait, vers l'âge de 16 ans, un point pleurétique droit. Mariée, elle met au monde un enfant en janvier 1937. A la suite, rétention des membranes, métrite puerpérale avec réaction du paramètre (rétention temporaire d'urine). Aurait subi ensuite une ovariectomie droite.

Plus tard, apparition d'ascite et crise douloureuse de la fosse iliaque droite.

P.N.O. tenté à droite, le 12 octobre 1938, pour « taches et marbrures dans les deux lobes supérieurs avec petite image cavitaire sous la clavicule ».

Bacilloscopie positive par intermittence. Réaction irritative de la plèvre, avec hyperthermie qui stoppe les

règles de fin novembre. Ponction liquidienne. Les règles réapparaissent sur un rythme bi-phasé de 24-16; au moment de leur réapparition, défervescence thermique. Puis la malade reprend du poids (42 kil. 900 le 16 février); après plusieurs poussées fébriles, elle se stabilise à 38° de température vespérale. Au point de vue abdominal: point cystique; ventre souple, non douloureux. Au point de vue digestif: appétit capricieux, pas de diarrhée.

La radio montre à droite un décollement important avec spélonque affaissée reliée à la paroi par une expansion pleurale en tente. Le sinus est rempli de liquide. Injections pleurales de quinine-urée. Réaction purulente: liquide purée de pois qui va s'éclaircissant. Métrorragies. Etat stationnaire.

CHAPITRE X

L'INFECTION TUBERCULEUSE ET LE TERRAIN LE ROLE DU CALCIUM ET DU CHOLESTEROL

On pourrait discuter longtemps sur la question de terrain. L'hématologie, en s'étayant sur des disciplines scientifiques, pourra peut-être un jour percer les ténèbres de l'empirisme.

Jetons un coup d'œil sur cette mer intérieure qu'on a appelée « le torrent sanguin ». Cette nappe fluide qui baigne nos cellules comporte, outre son eau de constitution, des éléments figurés : globules blancs et rouges. Elle comprend également des albumines propres : albumines et globulines.

Puis des matériaux nutritifs d'ordre protéique, lipidique et hydrocarboné, enfin des ions minéraux. C'est sur ces derniers que nous voudrions attirer l'attention, en particulier sur le calcium.

Depuis longtemps on a insisté sur l'importance de la déminéralisation au cours de la tuberculose. N'a-t-on pas dit que la marche de la bacilliose est rapidement grave chez le cobaye où les lésions n'offrent aucune tendance à la calcification. Le calcaire servirait-il à enkyster les foyers, venant en aide aux

éléments de la trame conjonctive ? L'accélération du métabolisme entraîne une déperdition de calcium. Ces pertes de calcium sont concomitantes de la fièvre : l'élimination calcique urinaire est élevée dans les formes graves fébriles. Mais on pourrait admettre aussi qu'une désassimilation calcique excessive ne suit pas seulement, mais précède l'éclosion clinique de la tuberculose. Puisqu'aussi bien la grossesse est un tournant dangereux au cours de laquelle des mobilisations calciques importantes ont lieu. D'ailleurs, depuis longtemps, phosphate de chaux, chlorure de calcium, gluconate de calcium soluble se disputent la place d'honneur de la pharmacopée.

Depuis quelques années, on a pu arriver à doser le calcium dans le sang. Aussi a-t-on cherché à savoir si la teneur en calcium était abaissée chez les tuberculeux. Or, la limite normale est de 90 à 100 milligrammes par litre de sang; mais il faut tenir compte d'oscillations physiologiques. La calcémie peut varier du fait de l'âge, chez l'homme en général; en outre les lunes sanglantes et les couches prolongées peuvent, chez Eve, provoquer des pertes calciques non négligeables. Diverses méthodes de dosage interviennent; qu'il suffise de citer ici les chiffres de Weil, qui donne chez les bacillaires pour limites supérieures 112-115, inférieures 90-86. Les premières pourront se rencontrer dans certaines formes fibreuses; les secondes au cours de processus exsudatifs ou dans des formes caséeuses à tendance extensive.

Mais le fait que la calcémie soit modifiée peu et

d'une façon intermittente chez les tuberculeux, n'est pas primordial. Nous sommes en présence d'une constante humorale qui ne préjuge en rien des transferts de calcium au sein de l'organisme. Le calcium est éliminé par les urines et les selles; il est difficile de maintenir une augmentation durable du calcium dans le sang. Le sang peut néanmoins pourvoir aux besoins calciques, puisque, malgré les pertes subies, il peut, en puisant dans les réserves osseuses, maintenir un taux à peu près constant.

Mais, en outre, une notion importante intervient qui est celle de la fixation. Ce rôle serait dévolu aux rayons solaires en fonction de leurs radiations ultraviolettes et à une diastase péxique plus connue sous le nom de vitamine D (ergostérol irradié).

Il y a plus; le calcium ne doit pas être considéré isolément dans le sang, mais bien en rapport avec d'autres sels minéraux. Il serait antagoniste du potassium et du sodium et un certain équilibre serait néces-

saire, qui est figuré dans le rapport de Loeb $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$

Nous ne parlerons pas du « rôle biologique du calcium général dans la nutrition cellulaire, dans l'activité des ferments, dans l'équilibre des humeurs, dans la stabilisation des colloïdes et comme régulateur de la motricité musculaire et de l'excitation cérébrale » (Paul Blum).

En définitive, les troubles du métabolisme calcique, malgré leur importance biologique, ne peuvent avoir une influence de premier plan sur l'infection tuberculeuse.

Mais nous avons évoqué le rôle des stérols dans la fixation calcique. C'est, en effet, d'un lipoïde à fonction alcool : le cholestérol, que nous voudrions parler. On a dit que les tuberculeux avaient un taux de cholestérol sanguin abaissé. La clinique montre tous les jours de grands écarts de cholestérolémie, et cela, non seulement chez les hépatiques. Bornons-nous ici à redire, avec Béthoux, que le taux de cholestérol sanguin est d'autant plus abaissé que le processus tuberculeux est plus avancé et plus évolutif; qu'il se relève quand l'affection s'améliore et tend vers la fibrose.

Nous ne pouvons explorer plus en détail le domaine humoral. Indiquons seulement que le Vernes-résorcine n'a pas la même valeur que le Vernes-péréthynol. L'instantané hématologique que constituent la formule leucocytaire et la numération globulaire, a le mérite de nous montrer l'activité des tissus lymphoïde et myéloïde. On sait qu'habituellement, au cours de l'infection tuberculeuse, à une période de polynucléose (signature d'infection) succède une période de mononucléose. Le rôle de la phagocytose a peut-être été exagéré. Il n'en reste pas moins que cette fonction est une des activités essentielles de la lignée blanche et du système réticulo-endothélial.

Le S.R.E. a eu aussi sa période de vogue, puis il a sombré dans l'oubli. Pourtant, les cellules qui le constituent ont un pouvoir fixateur particulier : fixation des colorants dits vitaux (colorants colloïdaux à convergence anodique; ex. trypano-bleu). Il fixe

peut-être aussi, de la même manière, les microbes nocifs (action pexique).

Pourtant, il détruit les globules rouges à la fois par action directe (phagocytose) et indirecte (production d'hémolysines) mettant en liberté du fer et des pigments.

Il détruit peut-être aussi, de la même manière, les microbes nocifs (action classique).

C'est pourquoi nous voulions signaler en terminant le rôle de ces éléments, si facilement mobilisés au cours d'une toxi-infection, comme celle due au virus tuberculeux.

Quant au sérum, que vaut son pouvoir bactéricide ?

A l'état vierge, ce pouvoir n'est pas forcément en rapport avec un état réfractaire.

A la suite du viol microbien, quelles sont les représailles ?

Est-ce la naissance d'une propriété sensibilisante (sensibilisatrice) qui ouvrira la voie à une autre propriété lytique préexistante (complément) ?

Quoi qu'il en soit, il semble bien qu'il existe une immunité naturelle et une immunité acquise vis-à-vis du virus tuberculeux ; mais elles ne sont pas souvent pleinement efficaces.

CONCLUSIONS

Notre but a été l'étude de l'infection tuberculeuse.

Premièrement, nous avons étudié le virus tuberculeux; secondement, les réactions organiques suscitées par lui.

I. — L'existence d'un virus a été établie par Villemin vers 1865.

Robert Koch a découvert un bacille immobile, acido et alcool-résistant qu'il affirma être l'agent responsable de l'infection tuberculeuse.

Il existe en culture des variétés lisse et rugueuse dont les effets sur l'organisme seraient différents.

II. — Fontès découvrit, en 1903, la forme filtrable ou ultra-virus.

Le B. K. n'était-il qu'un « microbe de sortie » ?

Les injections d'extrait acétonique de B. K. permettaient de transformer l'ultra-virus en bacille du type mammifère et d'exalter sa virulence.

L'ultra-virus ne serait-il qu'une forme dégradée du microbe ?

Les cadavres microbiens sont toxiques. De même les graisses et les cires bacillaires. De même l'extrait glycéринé de B. K. : tuberculine.

La tuberculine donne, chez l'individu tuberculisé, des réactions qui sont à la base du tuberculin-test.

Le B. K. est pourvu d'une charge toxique, mais on n'a pas encore pu caractériser une toxine tuberculeuse.

III. — La virulence pourrait peut-être se rattacher à un cycle évolutif du virus; elle est relative à un facteur numérique et à un facteur toxique.

Puisqu'il n'y a « aucun parallélisme entre la virulence des souches et leur toxicité », nous avons pensé à une action physico-chimique du virus, les bactéries étant pourvues d'une masse et d'une charge électrique et pouvant provoquer des perturbations colloïdales dans les milieux liquides de l'organisme.

IV. — L'infection a été définie une altération des humeurs de l'organisme qui s'accompagne presque toujours du syndrome fièvre.

L'usure nerveuse, l'asthénie (consécutives au surmenage) interviennent dans la genèse de l'infection.

Les phénomènes de sensibilisation et d'intolérance nous ont paru en rapport avec la floculation (et avec des phénomènes fluxionnaires corrélatifs).

V. — Quand a lieu la rencontre du virus et des cellules somatiques?

Elle peut avoir lieu « in utero », mais la tuberculose congénitale latente ne répond qu'à une minorité de cas.

L'enfant naît le plus souvent indemne et c'est bien

plutôt un contagé massif à l'âge adulte qui réalisera l'infection tuberculeuse (observation 1).

Le matériel virulent est d'autant plus néfaste qu'il agit par effet de masse, par effet de surprise, chez un sujet plus jeune.

VI. — Par quelle voie se fait l'infection: respiratoire ou digestive? Peu importe.

Le résultat est un envahissement du système lymphatique (et parfois des séreuses).

Nous assistons à un conflit d'où il résultera rien (élimination par les émonctoires) ou une localisation (avec forte réaction locale) ou une généralisation (grave d'emblée).

La cuti-réaction, malgré sa non spécificité, a une valeur pratique indéniable: c'est un reflet de l'allergie.

L'allergie a été définie une réaction différente, à la lumière du phénomène de Koch; état de plus vive sensibilité et de plus forte résistance.

D'où la conception de la prémunition basée sur l'immunité acquise. Mais on insiste actuellement sur l'importance des réinfections exogènes en rapport avec un fléchissement de la résistance naturelle de l'individu.

VII. — La contagion familiale qui réalise un accident primitif (observation 2) est encore, bien qu'on assiste à un recul important de l'index tuberculinique, à l'origine de nombreuses infections.

Cette tuberculose de primo-infection serait « indépendante dans l'ensemble de la répétition et de la durée du contact infectant ».

Elle siègerait dans les deux tiers des cas, au niveau du poumon, réalisant des images radiologiques particulières, avec un cortège de signes généraux : fatigue, accélération du pouls, déséquilibre thermique, « mauvaise mine », amaigrissement, qui peuvent être assez discrets pour passer inaperçus.

Cet infiltrat précoce (sauf quelques cas graves d'emblée) est spontanément curable. Mais on admet, avec Behring, que plus tard, par l'influence de facteurs de débilitation, cette infection peut être réactivée.

VIII. — Plus de 8 Français sur 10 seraient touchés par le virus tuberculeux.

Un « repos prophylactique » doit être imposé par le médecin lors du virage de la cuti-réaction, qui marque le début de l'infection.

Celle-ci tend à la généralisation à tel point qu'elle réalise chez le nourrisson, quand elle est sévère, un tableau de granulie (observation 3).

A la période prépubérale (âge scolaire), l'infection est plus fréquente, mais généralement mieux supportée (observation 4).

L'infection tuberculeuse est « une », mais son expression est variable selon l'âge, les circonstances de la contamination, les tares héréditaires ou acquises.

IX. — La constitution physique du sujet influe puissamment sur la modalité clinique de l'infection et sur son orientation évolutive.

En effet, chaque organisme a un coefficient d'utilisation qui tend à garder la fraction antigénique et à éliminer la fraction toxique.

Pourtant, telle viciation du circuit hormonal et tel déséquilibre du système neuro-végétatif ne peuvent créer à eux seuls une prédisposition à la tuberculose.

A côté de la constitution interviennent les causes secondes de l'infection: fatigue musculaire excessive, éloignement de la campagne (de l'air pur, du soleil, du repos), conjonctures atmosphériques défavorables, hygiène non conforme à la règle.

Rôle néfaste du facteur alcool éthylique chez l'homme par lésion de la cellule hépatique et du tissu nerveux.

Incidence fâcheuse chez les jeunes femmes de la grossesse et de l'allaitement, abaissant dangereusement le seuil de résistance à l'infection (observations 5 et 6).

Ces causes secondes peuvent donner une certaine tournure à l'infection: ainsi l'érythème noueux particulièrement fréquent chez les jeunes infirmières aux jambes mal protégées contre le froid.

X. — Bien que les taux du calcium et du cholestérol dans le sang soient abaissés dans les formes évolutives de la tuberculose, les perturbations du métabolisme calcique ou cholestérique nous ont paru contingentes au cours de l'infection bacillaire.

L'action des éléments de la lignée blanche et du

système réticulo-endothélial est certaine dans la défense de l'organisme. Elle consiste en une action de fixation des microbes nocifs (action pexique) et de destruction directe par phagocytose ou indirecte par hémolysines (action classique).

Une double immunité naturelle et acquise existe; mais si elle est efficace, elle n'est pas toujours suffisante.

En définitive: la conception bactériologique est nécessaire, mais insuffisante pour expliquer l'infection tuberculeuse. C'est vers une conception physico-chimique qu'il faudra s'orienter dans l'avenir.

Le virus tuberculeux réalise une infection spécifique bien connue; « l'expérience rendant la plupart des effets très certains, les causes dont nous les avons déduites ne servent pas tant à les prouver qu'à les expliquer ».

Nous avons mis en relief, en marge de la cause efficiente, des causes secondes qui amoindrissent la résistance naturelle de l'organisme ou exaltent la virulence du germe.

Le polymorphisme de la maladie est fonction des causes secondes et aussi de la constitution particulière du sujet. Cette infection est la manifestation d'un conflit entre le virus et les cellules somatiques. C'est un désordre. Mais le désordre (existence de rapports non adéquats) porte en lui l'espoir d'un retour à l'harmonie.

C'est vers ce retour que convergent les efforts des médecins.

« Acquérir quelque connaissance de la nature qui soit telle qu'on en puisse tirer des règles pour la médecine, plus assurées que celles qu'on a eues jusqu'à présent. »

Vu :
LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



